

10/031164

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



EPO - Munich
40

05. Aug. 2000

REC'D 06 SEP 2000	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

EP00/06293

Aktenzeichen:

199 33 164.2

E J K L

Anmeldetag:

20. Juli 1999

Anmelder/Inhaber:

BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung:

Neue Carbonsäurederivate mit 5,6 substituiertem
Pyrimidinring, ihre Herstellung und Verwendung als
Endothelin Rezeptorantagonisten

IPC:

C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 27. Juli 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

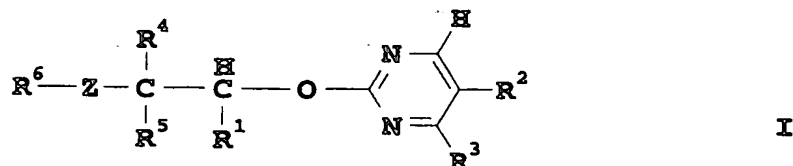
sgu/ks

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10

in der R¹ ein Tetrazol oder eine Gruppe

15



in der R folgende Bedeutung hat:

20

a) ein Rest OR⁷, worin R⁷ bedeutet:

25

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

30

C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

35

Eine C₃-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

40

R⁷ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

45

2

- b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann;

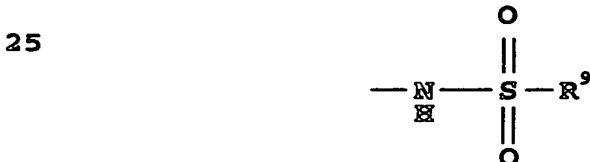
- c) eine Gruppe



in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁸ für

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

- d) ein Rest



worin R⁹ bedeutet:

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂

R² Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder CR² bildet zusammen mit CR³ einen 5- oder 6- gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert

3

sein kann, und worin jeweils eine oder mehrere Methylen-
gruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -
N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können;

- 5 R³ Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen,
C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyl-
oxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl,
C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio
10 oder CR³ bildet wie unter R² angegeben zusammen mit CR²
einen 5- oder 6-gliedrigen Ring;
- 15 R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):
- 20 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der
folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro,
Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkyl-
thio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂; oder
- 25 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte
Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH-
oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;
- 30 oder C₃-C₇-Cycloalkyl;
- 35 R⁶ Wasserstoff,
- 40 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder
C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder
mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy,
Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy,
C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy-
carbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)NHCarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCarbo-
nyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl),
N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten
Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- 45 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder meh-
rere der folgenden Reste substituiert sein können: Halo-
gen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂
oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

4

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann:

- 5 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, 10 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

Z Schwefel oder Sauerstoff

- 15 bedeuten, sowie die physiologisch verträglichen Salze, tautomere Formen und die enantiomerenreinen sowie diastereomerenreinen Formen.

2. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten. 20

3. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 als Endothelin-Rezeptorantagonisten.

- 25 4. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Endothelinspiegel auftreten.

5. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Endothelin zur Entstehung und/oder Progression beiträgt. 30

6. Verwendung der Verbindungen I gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz, Restenose, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, akutem/chronischen Nierenversagen, zerebraler Ischämie, Asthma, benigne Prostatahyperplasie und Prostatakrebs. 35

- 40 7. Kombinationen aus Verbindungen I gemäß Anspruch 1 und einem oder mehreren Wirkstoffen, ausgewählt aus Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems wie Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, gemischten ACE/Neutrale Endopeptidase (NEP)-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Calciumantagonisten und VEGF-blockierenden Substanzen. 45

5

8. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen und parenteralen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eine Verbindung I gemäß Anspruch 1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Neue Carbonsäurederivate mit 5,6 substituiertem Pyrimidinring, ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin Rezeptorantagonisten

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Carbonsäurederivate, deren Herstellung und Verwendung.

10

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird.

Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Iso-

15 formen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res.

20 Commun., 154, 868-875, 1988).

Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur

25 berichtet, ist Endothelin in einer Reihe von Krankheiten involviert. Dazu zählen: Hypertonie, akuter Myokardinfarkt, pulmonäre Hypertonie, Raynaud-Syndrom, zerebrale Vasospasmen, Schlaganfall, benigne Prostatahypertrophie, Atherosklerose, Asthma und Prostatakrebs (J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med.

30 Association 264, 2868 (1990), Nature 344, 114 (1990), N. Engl. J. Med. 322, 205 (1989), N. Engl. J. Med. 328, 1732 (1993), Nephron 66, 373 (1994), Stroke 25, 904 (1994), Nature 365, 759 (1993), J. Mol. Cell. Cardiol. 27, A234 (1995); Cancer Research 56, 663 (1996), Nature Medicine 1, 944, (1995)).

35

Mindestens zwei Endothelinrezeptorsubtypen, ET_A- und ET_B-Rezeptor, werden zur Zeit in der Literatur beschrieben (Nature 348, 730 (1990), Nature 348, 732 (1990)). Daher sollten Substanzen, die die Bindung von Endothelin an einen oder an beide Rezeptoren

40 inhibieren, physiologische Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

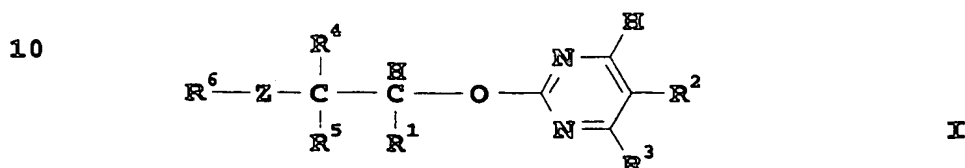
Die Herstellung und Verwendung von Endothelin Rezeptorantagonisten wurden bereits in WO 95/26716, WO 96/11914, WO 97/09294,

45 WO97/12878, WO 97/38980, WO97/38981, WO 97/38982, WO98/09953, WO98/27070, DE 19726146.9, DE 19748238.4, DE 19750529.5, DE 19806438.1, DE 19809144.3 und DE 19836044.4 beschrieben. Bei

2

weitergehenden Untersuchungen stellte sich heraus, daß verwandte Verbindungen mit 5,6 substituiertem Pyrimidinring in bezug auf Rezeptoraffinität und Rezeptorbindungsprofil vorteilhafte Eigenschaften besitzen. Ihre Herstellung und Verwendung ist Gegenstand 5 der vorliegenden Patentschrift.

Gegenstand der Erfindung sind Carbonsäurederivate der Formel I



15 wobei R¹ steht für Tetrazol oder für eine Gruppe



20

in der R folgende Bedeutung hat:

a) ein Rest OR⁷, worin R⁷ bedeutet:

25 Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls, das Kation eines Erdalkalimetalls, ein physiologisch verträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

30 C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkyl, CH₂-Phenyl, das durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

35

Eine C₃-C₆-Alkenyl - oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;

40

R⁷ kann weiterhin ein Phenylrest sein, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, Mercapto, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

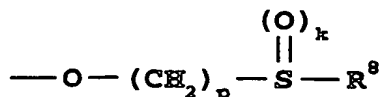
45

3

- b) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Hetero-
aromat wie Pyrrolyl, Pyrazoly, Imidazoly und Triazoly,
welcher ein bis zwei Halogenatome, oder eins bis zwei
C₁-C₄-Alkyl oder eins bis zwei C₁-C₄-Alkoxygruppen tragen kann;

5

- c) eine Gruppe



10

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 an-
nehmen und R⁸ für

15

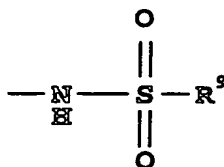
C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder
Phenyl steht, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei
der folgenden Reste substituiert sein kann:

Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl,
Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Mercapto, Amino,

20

NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

- d) ein Rest



25

worin R⁹ bedeutet:

30

C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wo-
bei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder
einen Phenylrest wie unter c) genannt tragen können;

35

Phenyl, das durch ein bis drei der folgenden Reste substi-
tuiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Halogenalkyl, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio,
Mercapto, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂.

40 Die übrigen Substituenten haben die folgende Bedeutung:

- R² Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl,
C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogen-
alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio,
45 oder CR² bildet zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen
Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei
C₁-C₄-Alkylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils

eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder -N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können.

5 R³ Hydroxy, NH₂, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Hydroxyalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, -NH-O-C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio oder CR³ bildet wie unter R² angegeben zusammen mit CR² einen 5- oder 6-gliedrigen Ring

10

R⁴ und R⁵ (die gleich oder verschieden sein können):

15 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂; oder

20 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N-Alkyl-Gruppe miteinander verbunden sind;

oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

25

R⁶ Wasserstoff,

30 C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Hydroxy, Mercapto, Carboxy, Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)NHCarbonyl, (C₁-C₄-Alkyl)₂NCarbonyl, C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Mercapto, Carboxy, Hydroxy, Amino, R¹⁰, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

35

40

45 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio,

5

NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder Dioxomethylen oder Dioxoethylen;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
- 10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

- 15 R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxy, Amino, NH(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;

Z Schwefel oder Sauerstoff.

20

Hierbei und im weiteren gelten folgende Definitionen:

Ein Alkalimetall ist z.B. Lithium, Natrium, Kalium;

- 25 Ein Erdalkalimetall ist z.B. Calcium, Magnesium, Barium;

Organische Ammoniumionen sind protonierte Amine wie z.B. Ethanolamin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Diethylamin oder Piperazin;

- 30 C₃-C₇-Cycloalkyl ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl;

C₁-C₄-Halogenalkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl,

- 35 Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl;

- 40 C₁-C₄-Halogenalkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy, 2-Fluorethoxy oder Pentafluorethoxy;

45

6

C₁-C₄-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl oder 2-Butyl;

- 5 C₂-C₄-Alkenyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethenyl, 1-Propen-3-yl, 1-Propen-2-yl, 1-Propen-1-yl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl;

- C₂-C₄-Alkynyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Ethinyl,
10 1-Propin-1-yl, 1-Propin-3-yl, 1-Butin-4-yl oder 2-Butin-4-yl;

C₁-C₄-Alkoxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy oder 1,1-Dimethylethoxy;

15

C₃-C₆-Alkenyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Allyloxy, 2-Buten-1-yloxy oder 3-Buten-2-yloxy;

- C₃-C₆-Alkinyloxy kann linear oder verzweigt sein wie z.B.
20 2-Propin-1-yloxy, 2-Butin-1-yloxy oder 3-Butin-2-yloxy;

- C₁-C₄-Alkylthio kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio oder 1,1-Dimethylethylthio;
25

C₁-C₄-Alkylcarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Acetyl, Ethylcarbonyl oder 2-Propylcarbonyl;

- 30 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. Metoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, i-Propoxycarbonyl oder n-Butoxycarbonyl;

- C₃-C₈-Alkylcarbonylalkyl kann linear oder verzweigt sein, z.B.
35 2-Oxo-prop-1-yl, 3-Oxo-but-1-yl oder 3-Oxo-but-2-yl

C₁-C₈-Alkyl kann linear oder verzweigt sein wie z.B. C₁-C₄-Alkyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl oder Octyl;

- 40 Halogen ist z.B. Fluor, Chlor, Brom, Jod.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind solche Verbindungen, aus denen sich die Verbindungen der Formel I freisetzen lassen (sog. Prodrugs).

45

7

Bevorzugt sind solche Prodrugs, bei denen die Freisetzung unter solchen Bedingungen abläuft, wie sie in bestimmten Körperkompartimenten, z.B. im Magen, Darm, Blutkreislauf, Leber, vorherrschen.

5

Die Verbindungen und auch die Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung, wie z.B. II und IV, können ein oder mehrere asymmetrische substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren

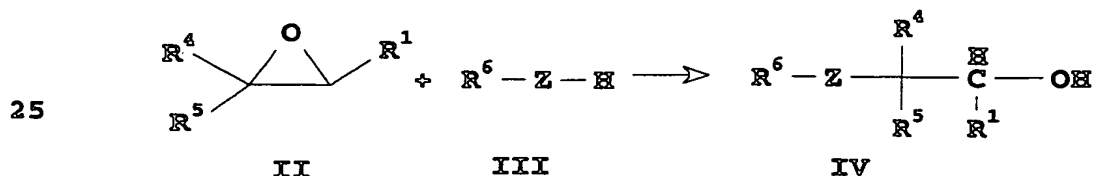
10 Mischung vorliegen. Bevorzugt ist die Verwendung einer enantiomerenreinen Verbindung als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung der oben genannten Carbonsäurederivate zur Herstellung von Arzneimitteln,

15 insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

Die Herstellung der Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV, in denen Z Schwefel oder Sauerstoff ist (IV), kann wie in

20 WO 96/11914 beschrieben, erfolgen.



Verbindungen der allgemeinen Formel III sind entweder bekannt
30 oder können z.B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren bzw. deren Ester, oder durch andere allgemein bekannte Methoden synthetisiert werden.

Verbindungen der Formel IV kann man in enantiomerenreiner Form
35 über eine sauer katalysierte Umetherung erhalten, wie dies in WO 98/09953 beschrieben wurde.

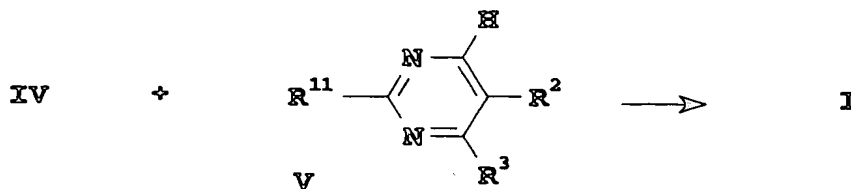
Weiterhin kann man enantiomerenreine Verbindungen der Formel IV erhalten, indem man mit racemischen bzw. diastereomeren Verbindungen der Formel IV eine klassische Racematspaltung mit geeigneten
40 enantiomerenreinen Basen durchführt. Als solche Basen eignen sich z.B. 4-Chlorphenylethylamin und die Basen, die in WO 96/11914 genannt werden.

45 Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die

8

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel IV, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt.

5



10

In Formel V bedeutet R^{11} Halogen oder $R^{12}-SO_2-$, wobei R^{12} C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Halogenalkyl oder Phenyl sein kann. Die Reaktion findet bevorzugt in einem inerten Lösungs- oder Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IV bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Ist R^1 ein Ester so können die Verbindungen mit $R^1 = COOH$ durch saure, basische oder katalytische Spaltung der Estergruppe hergestellt werden.

Verbindungen des Typs I mit $R^1 = COOH$ lassen sich weiterhin direkt erhalten, wenn man das Zwischenprodukt IV, in dem $R^1 COOH$ bedeutet, mit zwei Äquivalenten einer geeigneten Base deprotoniert und mit Verbindungen der allgemeinen Formel V zur Reaktion bringt. Auch hier findet die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungsmittel sind aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid, Ethylchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Methyl-tert.-Butylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Sulfoxide und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan.

Verbindungen der Formel V sind bekannt, teilweise käuflich oder können nach allgemein bekannter Weise hergestellt werden.

9

Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 5 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen 10 der Formel I, in denen R^1 COOH bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Säurehalogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR^7 umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen 15 und erfordert oft die Zugabe einer Base, wie z. B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxyl- 20 verbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R^1 25 für eine Gruppe COOM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R^7-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes 30 Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R^7-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht zu erhalten. 35 Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

In einigen Fällen ist zur Herstellung der erfindungsgemäßen 40 Verbindungen I die Anwendung allgemein bekannter Schutzgruppentechniken erforderlich. Soll beispielsweise $R^6 = 4$ -Hydroxyphenyl bedeuten, so kann die Hydroxygruppe zunächst als Benzylether geschützt sein, der dann auf einer geeigneten Stufe in der Reaktionssequenz gespalten wird.

10

Verbindungen der Formel I, in denen R¹ Tetrazol bedeutet, können wie in WO 96/11914 beschrieben, hergestellt werden.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate
5 der allgemeinen Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw.
reine Diastereomere oder als deren Mischung - bevorzugt, in denen
die Substituenten folgende Bedeutung haben:

10 R² Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-,
C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio oder CR²
bildet zusammen mit CR³ einen 5- oder 6-gliedrigen Alkylen-
oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei C₁-C₄-Alkyl-
15 gruppen substituiert sein kann, und worin jeweils eine oder
mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff, Schwefel, -NH oder
-N(C₁-C₄-Alkyl) ersetzt sein können;

20 R³ Hydroxy, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-,
C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio, Halogen
oder CR³ bildet wie unter R² angegeben zusammen mit CR² einen
5- oder 6-gliedrigen Ring;

25 R⁴ und R⁵ Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere,
z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein
können: Halogen, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy,
C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl)₂, N(C₁-C₄-Alkyl)₂,
C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl;

30 Phenyl oder Naphthyl, die orthoständig über eine direkte Bin-
dung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sau-
erstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder
N(C₁-C₄-Alkyl)-Gruppe miteinander verbunden sind

35 oder C₃-C₇-Cycloalkyl;

40 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl
wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein
können durch: Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy,
C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio,
45 C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl,
C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, NH(C₁-C₄-Alkyl)₂, N(C₁-C₄-Alkyl)₂, Phen-
oxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder
mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach
durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
50 C₁-C₄-Halogenalkoxy, R¹⁰, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, Dioxomethylen,
Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio Phenyl oder Phenoxy;

11

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, NH(C₁-C₄-Alkyl)₂, N(C₁-C₄-Alkyl)₂;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

R¹⁰ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, die einen der folgenden Reste tragen: Hydroxy, Carboxamid oder CON(C₁-C₄-Alkyl)₂;
Z Schwefel oder Sauerstoff;

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I - sowohl als reine Enantiomere bzw. reine Diastereomere oder als deren Mischung - in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R² C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, insbesondere Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder CR² bildet zusammen mit CR³ einen 5-gliedrigen Alkylen- oder Alkenylenring, der durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann und worin jeweils eine oder mehrere Methylengruppen durch Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sein können;

R³ C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, insbesondere Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder CR³ bildet wie unter R² angegeben zusammen mit CR² einen 5-gliedrigen Ring;

und R⁵ Phenyl (gleich oder verschieden), die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder

12

R⁴ und R⁵ sind Phenylgruppen, die orthoständig über eine direkte Bindung, eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine SO₂-, NH- oder N(C₁-C₄-Alkyl)-Gruppe miteinander verbunden sind; oder

5

R⁴ und R⁵ sind Cyclohexyl;

R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können

10

durch: Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenoxy oder Phenyl, wobei die genannten Arylreste ein- oder mehrfach substituiert sein können, z.B. ein- bis dreifach durch C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Dioxomethylen, Dioxoethylen, C₁-C₄-Alkylthio;

15

Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Akylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

20

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein Stickstoffatom und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

30

Z Schwefel oder Sauerstoff;

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues
35 therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Arrhythmie, akutem/chronischem Nierenversagen, chronischer Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma,
40 Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und by-pass Operationen, benigne Prostata-Hyperplasie, Leberzirrhose, Erektionsstörung, ischämisches und durch Intoxikation verursachtes Nierenversagen bzw. Hypertonie, Metastasierung
45 und Wachstum mesenchymaler Tumoren, Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen, Pankreatitis, gastrointestinale Ulcera.

13

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Inhibitoren des Renin-Angiotensin Systems. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems sind Reninhemmer, Angiotensin-II-Antagonisten und Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer. Bevorzugt sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und ACE-Hemmern.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Beta-Blockern.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Diuretika.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Kombinationen aus Endothelinrezeptorantagonisten der Formel I und Substanzen, die die Wirkung von VEGF (vascular endothelial growth factor) blockieren. solche Substanzen sind Beispielsweise gegen VEGF gerichtete Antikörper oder spezifische Bindeproteine oder auch niedermolekulare Substanzen, die VEGF Freisetzung oder Rezeptorbindung spezifisch Hemmen können.

Die vorstehend genannten Kombinationen können gleichzeitig oder nacheinander zeitlich abgestuft verabreicht werden. Sie können sowohl in einer einzigen galenischen Formulierung oder auch in getrennten Formulierungen eingesetzt werden. Die Applikationsform kann auch unterschiedlich sein, beispielsweise können die Endothelinrezeptorantagonisten oral und VEGF-Hemmer parenteral verabreicht werden.

Diese Kombinationspräparate eignen sich vor allem zur Behandlung und Verhütung von Hypertension und deren Folgeerkrankungen, sowie zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen eingesetzt.

Membranpräparation

Die ET_A- oder ET_B-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in DMEM NUT MIX F₁₂-Medium (Gibco, Nr. 21331-020) mit 10 % fötalem Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Linz, Nr. A15-022), 1 mM Glutamin (Gibco Nr. 25030-024), 100 E/ml Penicillin und 100 µg/ml

14

Streptomycin (Gibco, Sigma Nr P-0781) vermehrt. Nach 48 Stunden wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsin-haltiger PBS 5 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 x g gesammelt.

Für die Membranpräparation wurden die Zellen auf eine Konzentration von 10^8 Zellen/ml Puffer (50 mM Tris-HCl Puffer, pH 7.4) eingestellt und danach durch Ultraschall desintegriert Branson Sonifier 250, 40-70 Sekunden/constant/output 20).

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM $MnCl_2$, 40 mg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [^{125}J]- ET_1 (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM [^{125}J]- ET_3 (ET_B -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Test-substanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeits-zintillationszähler quantifiziert.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitleitung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K^+ -Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K^+ -Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

15

Testung der ET-Antagonisten in vivo:

Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despaliniert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

Den Testtieren wurde 30 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurden die Blutdruckänderungen in den Testtieren mit denen in den Kontrolltieren verglichen.

p.o. - Testung der gemischten ET_A- und ET_B-Antagonisten:

Männliche 250-350g schwere normotone Ratten (Sprague Dawley, Janvier) werden mit den Testsubstanzen oral vorbehandelt. 80 Minuten später werden die Tiere mit Urethan narkotisiert und die A. carotis (für Blutdruckmessung) sowie die V. jugularis (Applikation von big Endothelin/Endothelin 1) katheterisiert.

Nach einer Stabilisierungsphase wird big Endothelin (20 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) bzw. ET1 (0.3 µg/kg, Appl. Vol. 0.5 ml/kg) intravenös gegeben. Blutdruck und Herzfrequenz werden kontinuierlich über 30 Minuten registriert. Die deutlichen und langanhaltenden Blutdruckänderungen werden als Fläche unter der Kurve (AUC) berechnet. Zur Bestimmung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen wird die AUC der Substanzbehandelten Tiere mit der AUC der Kontrolltiere verglichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees,

16

Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff

10 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Synthesebeispiele

Beispiel 1

15

2-Methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Eine Lösung aus 16.4g Kaliumcarbonat (119 mmol) und 42.3g S-Methylisothioharnstoff Sulfat (152 mmol), wurde mit 4.9g

20 (44 mmol) 2-Oxo-cyclopentancarbaldehyd, gelöst in 100 ml Wasser, innerhalb von einer Stunde versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 6 Stunden auf 65°C erhitzt. Die wäßrige Lösung wurde mit Pentan extrahiert, die organische Phase eingengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/

25 Essigester 8:2), wobei 0.93g der Zielverbindung als Feststoff erhalten wurden.

Beispiel 2

30 2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

Eine Lösung von 0.85g (5.1 mmol) 2-Methylsulfanyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin in 20 ml Methanol, wurde bei 0°C abwechselnd mit einer Lösung von 9.9g (16.1 mmol) Oxone in 70 ml

35 Wasser und 4M Natonlauge so versetzt, daß ein pH-Wert von 2-3 eingehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der feste Rückstand (0.93g) wurde ohne weitere Reini-

40 gung eingesetzt.

17

Beispiel 3

2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester

5

Zu einer Suspension von 0.1g NaH (3.3 mmol, 80% in Weißöl) in 10 ml DMF wurden bei 0°C 0.6g (1.6 mmol)

2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester, in DMF gelöst, getropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit

- 10 420mg (2.1 mmol) 2-Methylsulfonyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin in 10 ml DMF versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet anschließend filtriert und das Lösungsmittel im
- 15 Vakuum abgezogen. Der gelbe Rückstand (0.54 g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei 243 mg des gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

MS (API): 503 (M+Na)⁺

20

Beispiel 4

2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-136)

25

Eine Lösung von 0.23g 2-(6,7-Dihydro-5H-cyclopentapyrimidin-2-yl-oxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäurebenzylester in 15 ml Essigester/Methanol 2:1 wurde unter Verwendung von 60 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur über 24 Stunden hydriert. Der Ansatz wurde filtriert, eingengt, der Rückstand (177mg) in Diethylether aufgerührt, filtriert und dann getrocknet. Vom Zielprodukt wurden 95mg isoliert.

30

- 1H-NMR (d₆-DMSO, 200MHz): 8,3 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 10H); 6,15
- 35 (s, 1H); 3,3 (s, 3H); 2,8 (m, 4H), 2,1 (m, 2H).

Beispiel 5

2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrimidin

40

- Eine Lösung aus 25g 2,4 Dichlor-5-methylpyrimidin in Methanol wurde auf 0°C abgekühlt, mit 28.5 ml Natriummethylatlösung (30% in Methanol) versetzt und zunächst eine Stunde bei 0°C und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die ent-
- 45 standene Suspension vom vom Lösungsmittel befreit, in Wasser aufgenommen, und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und der so

18

erhaltene Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei 11.4g der Zielverbindung erhalten wurden.

Beispiel 6

5

2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-isopropoxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-5)

- Zu einer Suspension von 0.23 g Natriumhydrid (7.6 mmol, 80% in Weißöl) in 20 ml DMF bei 0°C wurden 0.76g (2.5 mmol) 2-Hydroxy-3-isopropoxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in DMF gelöst, zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 0.6 g (3.8 mmol) 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 10 ml DMF versetzt dann zunächst über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend 8 Stunden bei 40°C gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH1 gebracht, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit 1N KOH extrahiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl auf pH1 gebracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der gelbliche Rückstand (0.8g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wodurch 0.19g des gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,0 (s, 1H); 7,5-7,6 (m, 2H); 7,2-7,4 (m, 8H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 3,9 (s, 3H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (m, 6H).

MS (API): 423 (M+H)⁺

30

Beispiel 7

2-Methylsufanyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin

- 35 Eine Lösung aus 14.8 g (93 mmol) 2-Chlor-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 100 ml Acetonitril wurde mit 7.2g (102 mmol) Natriumthiomethanolat versetzt und die so erhaltene Suspension vier Stunden auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde vom Lösungsmittel befreit, in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und der erhaltene Rückstand (13.4 g) ohne weitere Reinigung umgesetzt.

45

19

Beispiel 8

2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin

- 5 Eine Lösung von 13.3 g (78.1 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 80 ml Methanol, wurde bei 0°C mit einer Lösung von 62.4 g (101 mmol) Oxone in Wasser und 4 M Natronlauge so versetzt (ca 40 ml), daß ein pH-Wert von 2-3 eingehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz 2 Stunden bei Raum-
- 10 temperatur nachgerührt, vom Methanol befreit, dann mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der feste Rückstand (14.7 g) wurde in Diethylether zwei Stunden aufgerührt, dann filtriert und getrocknet, wodurch 13.5 g reines Zielprodukt erhalten wurden.

15

Beispiel 9

2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-benzyloxy-3,3-diphenylpropionsäure (I-47)

20

- Zu einer Suspension von 0.27g Natriumhydrid (9 mmol, 80% in Weißöl) in 20 ml DMF bei 0°C wurden 1.0 g (2.5 mmol) 2-Hydroxy-3-benzyloxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in DMF gelöst, zugetropft. Nach 30 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 0.79 g
- 25 (3.9 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 10 ml DMF versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH 1 gebracht, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit 1N KOH extrahiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl
- 30 auf pH 1 gebracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der gelbliche Rückstand (1.2 g) wurde mit 10 ml Diethylether versetzt 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend der ausgefallene Feststoff abgesaugt und getrocknet, wodurch 0.6 g der Ziel-
- 35 verbindung erhalten wurden.

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 8,0 (s, 1H), 7,2-7,45 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 4,7 (d, 1H); 4,55 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,1 (s, 3H).

40

MS (API): 471 (M+H)⁺

45

20

Beispiel 10

2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-hydroxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-29)

5

Eine Lösung von 440 mg (0.94 mmol) 2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-benzyloxy-3,3-diphenyl-propionsäure in 20 ml Essigester wurde unter Verwendung von 80 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) mit Wasserstoff unter Normaldruck bei Raumtemperatur über 3 Tage hydriert. Der Ansatz wurde filtriert, eingengt und der Rückstand (430 mg) an Kieselgel chromatographiert, wobei 39 mg vom gewünschten Zielprodukts isoliert werden konnten.

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200MHz): 8,0 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,0-7,5 (m, 8H); 5,6 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 1,9 (s, 3H).

Beispiel 11

(S)-2-(4-Methoxy-5-methylpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure (I-2)

Zu einer Suspension von 3.3 g Natriumhydrid (110 mmol, 80% in Weißöl) in 40 ml DMF wurden bei 0°C 10 g (36.7 mmol)

(S)-2-Hydroxy-3-methoxy-3,3-diphenyl-propionsäure, in 40 ml DMF gelöst, getropft. Nach 60 Minuten Rühren wurde das Gemisch mit 9.6 (47.7 mmol) 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-5-methylpyrimidin in 20 ml DMF versetzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2N HCl auf pH 1 gebracht, und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die Etherphasen wurden mit 1N KOH extrahiert, die alkalische Wasserphase erneut mit 2N HCl auf pH 1 gebracht und wiederum mit Ether extrahiert. Die so erhaltenen Etherphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand (17.1 g) wurde in Diethylether über Nacht aufgerührt, filtriert und getrocknet. Der so erhaltene Feststoff (12.1 g) wurde an Kieselgel chromatographiert, wodurch 11.4 g des gewünschten Produkts isoliert werden konnten.

¹H-NMR (CDCl₃, 270MHz): 8,0 (s, 1H), 7,2-7,45 (m, 10H); 6,1 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 2,0 (s, 3H).

Smp.: 134°C (Zersetzung)

MS (ESI): 394 (M+H)⁺

21

Die folgenden Verbindungen wurden analog zu den oben genannten Beispielen hergestellt

Beispiel 12

5

3-Ethoxy-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-4)

1H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 8,0 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,5 (m, 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (API): 409 (M+H)⁺

Beispiel 13

15

3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethoxy]-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-3,3-diphenyl-propionsäure

1H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,0 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H); 6,6-6,8 (m, 3H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (m, 7H); 3,5-3,65 (m, 1H); 2,7-2,9 (m 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (ESI): 555 (M+H)⁺

25 Beispiel 14

3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethoxy]-2-(9-methyl-9H-purin-2-yl-oxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-150)

30 1H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 8,2 (s, 1H); 7,9 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 10H); 6,6-6,8 (m, 3H); 6,3 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (m, 7H); 3,5-3,65 (m, 1H); 2,7-2,9 (m 2H); 2,0 (s, 3H); 1,1 (t, 3H).

MS (ESI): 555 (M+H)⁺

35

Beispiel 15

3,3-Bis-(4-fluoro-phenyl)-3-methoxy-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yloxy)-propionsäure (I-61)

40

1H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,0 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H); 7,25-7,35 (m, 2H); 6,9-7,0 (m, 4H); 6,05 (s, 1H); 3,9 (s, 3H); 3,3 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).

45 MS (API): 431 (M+H)⁺

22

Beispiel 16

3-(3,4-Dimethyl-benzyloxy)-2-(4-methoxy-5-methyl-pyrimidin-2-yl-oxy)-3,3-diphenyl-propionsäure (I-149)

5

¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz): 8,0 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 10H); 6,2 (s, 1H); 4,6 (d, 1H); 4,4 (d, 1H); 3,85 (s, 3H); 2,2 (s, 6H); 2,0 (s, 3H).

10 MS (API): 498 (M+H)⁺

Analog lassen sich die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen herstellen.

15 Beispiel 17

Gemäß dem oben beschriebenen Bindungstest wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen Rezeptorbindungsdaten gemessen.

20 Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

Rezeptorbindungsdaten (K_i-Werte)

25

Verbindung	ET _A [nM]
I-2	0,6
I-4	1,8
I-5	3
I-29	175
I-47	8,7
I-61	3,1
I-136	22
I-149	5
I-150	2200

30

35

40

45

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-16	COOH	Phenyl	n-Butyl	Me	O-i-Propyl	O
I-17	COOH	Phenyl	iso-Butyl	OMe	OMe	O
I-18	COOH	Phenyl	iso-Butyl	Me	Me	O
I-19	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	NH-Me	O
I-20	COOH	Phenyl	tert.-Butyl	Et	N-(Me) ₂	O
I-21	COOH	Phenyl	Cyclopropyl-CH ₂ -	Me	OMe	O
I-22	COOH	Phenyl	Cyclopentyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		O
I-23	COOH	Phenyl	Cyclohexyl	NH-Me	Me	O
I-24	COOH	Phenyl	(CH ₃) ₃ C-CH ₂ -CH ₂ -	Et	OEt	O
I-25	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Benzyl	Et	OMe	S
I-26	COOH	Phenyl	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CF ₃	OMe	O
I-27	COOH	Phenyl	HO ₂ C-(CH ₂) ₂ -	Et	Et	O
I-28	COOH	Phenyl	Cyclopropylmethylene	Me	Me	O
I-29	COOH	Phenyl	H	Me	OMe	O
I-30	COOH	Phenyl	Phenyl	OMe	O-i-Propyl	O
I-31	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	OMe	Me	O
I-32	COOCH ₃	Phenyl	Phenyl	Me	Me	O
I-33	COOH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl	Me	OMe	O
I-34	COOH	Phenyl	4-SMe-Phenyl	Me	Me	O
I-35	COOH	Phenyl	4-OMe-Phenyl	Me	Et	O
I-36	COOH	Phenyl	3-Et-Phenyl	CF ₃	CF ₃	O
I-37	COOH	Phenyl	2-Me-Phenyl	Me	CF ₃	O
I-38	COOH	Phenyl	2-Cl-Phenyl	Me	NH-OMe	O
I-39	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	Et	Et	S

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-40	COOH	Phenyl	3-Br-Phenyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		O
I-41	COOH	Phenyl	3-NO ₂ -Phenyl	Me	OMe	O
I-42	COOH	Phenyl	2-HO-Phenyl	Me	O-Propyl	O
I-43	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl	Me	SMe	O
I-44	COOH	Phenyl	3,4-Dioxomethylen-Phenyl	Me	N-(Me) ₂	O
I-45	COOH	Phenyl	Methyl	Et	Et	S
I-46	COOH	Phenyl	3,4,5-Tri-OMe-Phenyl	Me	Me	O
I-47	COOH	Phenyl	Benzyl	Me	OMe	O
I-48	COOH	Phenyl	2-Cl-Benzyl	SMe	Me	O
I-49	COOH	Phenyl	3-Br-Benzyl	Me	CF ₃	O
I-50	COOH	Phenyl	4-F-Benzyl	Me	OMe	O
I-51	COOH	Phenyl	2-Me-Benzyl	-CH ₂ -CF ₃	OMe	O
I-52	COOH	Phenyl	2-Me-Benzyl	Me	OMe	O
I-53	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	O
I-54	COOH	Phenyl	3-Et-Benzyl	Me	N-(Me) ₂	O
I-55	COOH	Phenyl	4-iso-Propyl-Benzyl	Me	Me	O
I-56	COOH	Phenyl	2,6-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OAllyl	O
I-57	COOH	Phenyl	4-OMe-3-Propyl-Benzyl	Me	Et	O
I-58	COOH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	Me	OMe	O
I-59	COOH	Phenyl	2-Me-5-Propyl-Benzyl	Et	Et	O
I-60	COOH	Phenyl	4-Me-2-Propyl-Benzyl	Me	OMe	O
I-61	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-62	COOCH ₃	4-F-Phenyl	Methyl	Et	Et	O
I-63	COOH	4-Cl-Phenyl	Methyl	Me	OMe	O

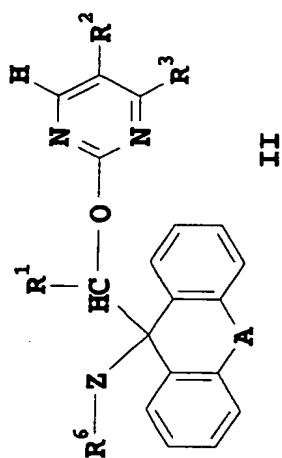
Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-64	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-65	COOH	4-OMe-Phenyl	Ethyl	Me	NH-OMe	O
I-66	COOH	4-Me-Phenyl	Methyl	Me	Me	O
I-67	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Et	O
I-68	COOH	3-CF ₃ -Phenyl	n-Propyl	Me	OMe	O
I-69	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	O
I-70	COOH	4-F-Phenyl	Ethyl	Me	Me	O
I-71	COOH	Phenyl	3-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	O
I-72	COOCH ₃	Phenyl	Methyl	Me	OMe	S
I-73	COOH	3-Cl-Phenyl	Ethyl	Me	OEI	O
I-74	COOH	2-F-Phenyl	Methyl	Me	OEI	O
I-75	COOH	2-F-Phenyl	Methyl	Me	Propyl	O
I-76	COOH	2-Me-Phenyl	Methyl	Me	Propyl	O
I-77	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Propyl	O
I-78	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OPropyl	O
I-79	COOH	4-CF ₃ -Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O
I-80	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OPropyl	O
I-81	COOH	Phenyl	2,6-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Allyl	S
I-82	COOCH ₃	Phenyl	Methyl	Me	O-i-Propyl	O
I-83	COOH	4-OCF ₃ -Phenyl	n-Propyl	Me	OCF ₃	O
I-84	COOH	Phenyl	Propyl	Me	OCF ₃	S
I-85	COOH	Phenyl	Methyl	Et	CF ₃	O
I-86	COOH	4-F-Phenyl	Benzyl	Me	Me	O
I-87	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-88	COOH	Phenyl	4-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	O
I-89	COOH	4-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	O
I-90	COOH	4-Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	O
I-91	COOH	Phenyl	3,5-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Et	O
I-92	COOH	Phenyl	3,5-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Propyl	O
I-93	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	i-Propyl	S
I-94	COOH	Phenyl	3,4-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	n-Butyl	S
I-95	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	n-Butyl	O
I-96	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	O
I-97	COOH	Phenyl	2,5-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Ethynyl	O
I-98	COOH	Phenyl	3,4-Di-Et-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	i-Propyl	O
I-99	COOH	4-F-Phenyl	H	Me	OMe	O
I-100	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	S
I-101	COOH	Phenyl	4-Isopropyl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Me	O
I-102	COOH	4-F-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	O
I-103	COOH	Phenyl	Methyl	Me	N-(Me) ₂	O
I-104	COOH	Phenyl	Methyl	Me	i-Butyl	O
I-105	COOH	Cyclohexyl	Methyl	Me	OMe	O
I-106	COOH	Phenyl	Methyl	Me	OH	O
I-107	COOCH ₃	Phenyl	iso-Propyl	Me	OMe	O
I-108	COOC ₂ H ₅	Phenyl	s-Butyl	Me	Cl	O
I-109	CONHSO ₂ Phenyl	3-CF ₃ -Phenyl	Methyl	Me	Cl	O
I-110	COOH	Phenyl	2,3-Di-Cl-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Et	OH	O
I-111	COOH	4-Cl-Phenyl	3,4-Di-Me-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	O-Propyl	O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-112	COOH	Phenyl	3,4-Di-Et-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	Me	Vinyl	O
I-113	COOC ₂ H ₅	Phenyl	Trifluorethyl	Me	OMe	O
I-114	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -(HO-CH)-CH ₂ -	Me	OMe	O
I-115	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	Me	S
I-116	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	O
I-117	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Et	OMe	O
I-118	COOH	Phenyl	3-Cl-Phenyl	Me	SMe	S
I-119	COOH	Phenyl	HO-CH ₂ -CH ₂ -	Me	SEt	O
I-120	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	Allyl	O
I-121	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	OAllyl	O
I-122	COOH	Phenyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	O
I-123	COOH	Phenyl	Phenyl	Et	OMe	O
I-124	COOH	Phenyl	Phenyl	Et	Et	O
I-125	COOH	Phenyl	2-Thiazolyl	Me	OMe	O
I-126	COOC ₂ H ₅	3-Cl-Phenyl	Phenyl	Me	O-i-Propyl	O
I-127	COOC ₂ H ₅	Phenyl	4-Thiazolyl	Me	Cl	O
I-128	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Ethyl	OMe	O
I-129	CONHSO ₂ Phenyl	4-F-Phenyl	Phenyl	Me	OMe	O
I-130	COOC ₂ H ₅	Phenyl	4-Imidazolyl	Me	CF ₃	O
I-131	CONHSO ₂ Phenyl	4-CF ₃ -Phenyl	Phenyl	Me	Cl	O
I-132	COOCH ₃	Phenyl	4-F-Phenyl	Me	OCF ₃	O
I-133	COOC ₂ H ₅	Phenyl	2-Dimethylaminophenyl	Me	Me	O
I-134	COOH	Phenyl	n-Pentyl	Me	Me	O
I-135	COOH	Cyclohexyl	Methyl	Me	OPropyl	O
I-136	COOH	Phenyl	Methyl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		O

Nr.	R ¹	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	Z
I-137	COOH	Phenyl	Phenyl	Me	Me	S
I-138	COOH	3-F-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-139	COOH	3-OMe-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-140	COOH	Phenyl	Methyl	Et	CF ₃	O
I-141	COOH	3-F-Phenyl	Methyl	Me	Me	O
I-142	CONHSO ₂ Phenyl	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-143	CONHSO ₂ CH ₃	Phenyl	Methyl	Me	Et	O
I-144	COONa	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-145	CONHSO ₂ CH ₃	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-146	Tetrazol	Phenyl	Methyl	Me	OMe	O
I-147	COOH	3-Me-Phenyl	Methyl	OMe	OMe	O
I-148	COOH	4-F-Phenyl	Methyl	Me	SMe	O
I-149	COOH	Phenyl	3,4-Di-Me-Benzyl	Me	OMe	O
I-150	COOH	Phenyl	3,4-Di-OMe-Phenyl-CH ₂ -CH ₂ -	-N=CH-N(CH ₃)-		O

Tabelle II



Nr.	R ¹	A	R ⁶	R ²	R ³	Z
II-1	COOH	Bindung	Methyl	Me	OMe	O
II-2	COOH	CH ₂	Methyl	Me	OMe	O
II-3	COOH	CH ₂ -CH ₂	Methyl	Me	OMe	O
II-4	COOH	CH=CH	Methyl	Me	OMe	O
II-5	COOH	O	Methyl	Me	OMe	O
II-6	COOH	S	Methyl	Me	OEt	O
II-7	COOH	NH(CH ₃)	Methyl	Me	OMe	O
II-8	COOH	Bindung	Isopropyl	Me	OMe	O
II-9	COOH	Bindung	p-Isopropylphenyl	Me	OMe	O
II-10	COOH	Bindung	Benzyl	Me	OMe	O
II-11	COOH	CH=CH	Ethyl	Me	OMe	O
II-12	COOH	CH=CH	(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Me	OMe	O
II-13	COOH	CH=CH	Cyclopropyl-CH ₂ -	Me	OMe	O

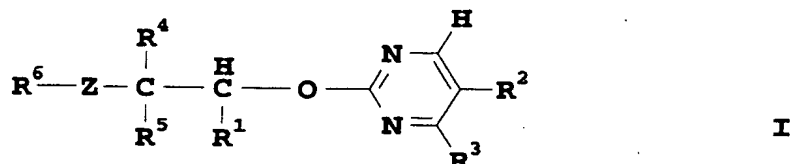
Neue Carbonsäurederivate mit 5,6 substituiertem Pyrimidinring,
ihre Herstellung und Verwendung als Endothelin Rezeptorantago-
nisten

5

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I

10



15

wobei die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeu-
tung besitzen, und ihre Verwendung.

20

25

30

35

40

45

